

doi: 10.18484/2305-0047.2020.3.309

Т.А. ДЖАРКЕНОВ ¹, О.Г. СКИПЕНКО ², М.Н. ЖУМАБАЕВ ¹,
С.Т. ЗАИРОВА ³, Н.А. АКАТАЕВ ¹, Д.Б. ЕСЕНБАЕВ ¹,
М.М. МУКУШЕВ ¹, К.Ж. НУРМАНОВ ¹, М.Е. БАЛШАМБАЕВ ¹



ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова ¹,
г. Актобе, Республика Казахстан,
Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ ²,
г. Москва, Российская Федерация,
Военный институт Сил воздушной обороны имени дважды
Героя Советского Союза Т.Я. Бегельдинова ³, г. Актобе,
Республика Казахстан

Цель. Проведение систематического поиска и обобщение научной информации по оценке взаимосвязи полиморфизма гена TNF- α с развитием и тяжестью клинического течения острого панкреатита.

Материал и методы. Соответствующие научные исследования были определены из электронных баз данных: PubMed и Web of Science. Систематический обзор включал десять исследований «случай-контроль», в которых представлены молекулярно-генетические исследования промотора TNF- α 1660 пациентов с острым панкреатитом и 1618 здоровых добровольцев.

Результаты. Систематический обзор продемонстрировал неоднозначные результаты. В трех исследованиях установлена ассоциация функционально значимого полиморфизма -308G>A в промоторе гена TNF с тяжелой формой острого панкреатита, возникновением SIRS, а также развитием на их фоне MODS. В одном исследовании обнаружена ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF с риском развития не тяжелой формы острого небилиарного панкреатита. В остальных исследованиях связь полиморфизма гена TNF с тяжестью острого панкреатита не подтвердилась.

Заключение. Представленные генетические исследования промотора TNF- α при остром панкреатите дали неоднозначные результаты. Необходимы дальнейшие более широкие исследования с большими размерами выборки, в популяциях разной этнической принадлежности и с учетом различных этиологических факторов для получения более убедительных доказательств.

Ключевые слова: острый панкреатит, клиническое течение, молекулярно-генетические исследования, фактор некроза опухоли-альфа, генетический полиморфизм

Objective. The performance of a systematic review of the current literature and meta-analysis to provide the more precise estimations of the association between TNF- α gene polymorphism with the development and severity of acute pancreatitis (AP).

Methods. A systematic review, searching the Medline and Web of Science databases revealed the relevant researches. The analysis based on ten molecular genetic case-control studies of the TNF- α promoter in patients with acute pancreatitis (n=1660) and healthy volunteers (n=1618).

Results. A systematic review showed discrepant results. In three studies the association of functionally significant polymorphism -308G>A in the TNF gene promoter with a severe form of AP, development SIRS and MODS have been established. The association of -308 G / A polymorphism of the TNF gene with the risk of a developing of moderate form of acute non-biliary pancreatitis was identified in one study. In other studies the association of TNF gene polymorphism with the severity of AP was not confirmed.

Conclusions. The presented genetic studies of the TNF- α promoter at acute pancreatitis manifested the controversial results.

Future well-designed studies with larger samples in the populations with different ethnicities and taking into consideration the different etiological factors to get more convincing evidence are needed.

Keywords: acute pancreatitis, clinical course, molecular genetic studies, tumor necrosis factor, genetic polymorphism

Novosti Khirurgii. 2020 May-Jun; Vol 28 (3): 309-317

The articles published under CC BY NC-ND license

The Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Polymorphism with the Severity of Acute Pancreatitis: a Systematic Review

T.A. Jarkenov, O.G. Skipenko, M.N. Zhumabaev, S.T. Zairova, N.A. Akataev,
D.B. Yessenbaev, M.M. Mukushev, K.Zh. Nurmanov, M.E. Balshambaev



Введение

Острый панкреатит (ОП) является одним из самых распространенных заболеваний органов брюшной полости во всем мире. Ежегодная заболеваемость в среднем составляет 36,9 случая на 100000 населения [1]. В тяжелых случаях наблюдается полиорганная недостаточность со смертностью от 15% до 30%, тогда как смертность от легкого панкреатита составляет всего от 0% до 1% [1, 2]. Основными и наиболее типичными причинами, которые обуславливают высокую летальность, частоту осложнений и снижение трудоспособности пациентов, являются неправильная оценка тяжести заболевания, его прогноза и несвоевременное начало адекватной интенсивной терапии.

Важнейшую роль в патогенезе ОП играет активация цитокинового каскада, приводящая к выбросу различных медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы [3]. Одним из наиболее мощных провоспалительных цитокинов является фактор некроза опухоли (TNF- α), который модулирует экспрессию генов транскрипционных и ростовых факторов, рецепторов клеточной поверхности, острофазных белков и играет важную роль в противоинфекционном иммунитете [4, 5, 6].

Генетические факторы, особенно связанные с цитокинами, играют важную роль в восприимчивости к повреждению поджелудочной железы, а также тяжести и развитию воспалительного процесса. Генетическое тестирование, вероятно, сыграет решающую роль в ранней диагностике, прогнозе клинического течения ОП и будет способствовать своевременной адекватной интенсивной терапии [7]. Многочисленные данные о влиянии TNF- α на развитие и течение ОП привлекают интерес ученых к изучению гена, кодирующего его структуру. Тем самым ген TNF- α , содержащий множество ДНК-полиморфизмов, стал предметом интенсивных генетических исследований по поиску его ассоциаций с риском развития ОП.

Цель. Проведение систематического поиска и обобщение научной информации по оценке взаимосвязи полиморфизма гена TNF- α с развитием и тяжестью клинического течения острого панкреатита.

Материал и методы

Стратегия поиска. Задача заключалась в том, чтобы отобрать в анализ исследования типа «случай – контроль», в которых изучалась связь

между аллелями (полиморфизмами) и тяжестью клинического течения острого панкреатита. В процессе работы использовали базы данных PubMed и Web of Science, в которых проводился поиск оригинальных научных исследований и статей об ассоциации между генетическими вариантами (полиморфизмами) и клиническим течением острого панкреатита с 1 января 1990 года по 1 мая 2019 года (29 лет). Поиск публикаций проводили по ключевым словам: «acute pancreatitis», «tumor necrosis factor», «gene polymorphism». Так как PubMed и Web of Science являются медицинскими базами данных с наилучшей зоной покрытия [8], дополнительно выявление ссылок из извлеченных статей вручную не выполняли.

Получение данных. Поиск публикаций независимо проводили 2 исследователя с использованием критериев включения. В извлекаемую информацию включали имя первого автора, год публикации, страну, количество клинических случаев и контролей, средний возраст и информацию о соответствии частот генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга (HWE), показатели отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все извлеченные статьи сравнивали, чтобы избежать дублирования. Любые разногласия обсуждали и решали достижением консенсуса с помощью третьего рецензента. Для определения качества опубликованных исследований оценивали моменты, связанные с их организацией и дизайном: правильность распределения по группам, наличие оценки размера выборки, корректное использование статистических методов обработки. Систематический обзор литературы проводился в соответствии с клиническими рекомендациями PRISMA «Предпочтительные компоненты процесса подготовки систематических обзоров и метаанализов» [9].

Критерии включения. В систематический обзор включены исследования, соответствующие следующим критериям: (1) полнотекстовые статьи, (2) дизайн исследования «случай-контроль», (3) молекулярно-генетическая диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исключались исследования при наличии критериев: (1) дизайн исследования не описан, (2) нет подробного генотипирования; (3) нет информации для извлечения данных и (4) возраст исследуемых <18 лет.

Результаты

Тридцать четыре исследования полиморфизма гена TNF и ассоциация его с риском острого панкреатита (рис.) были найдены

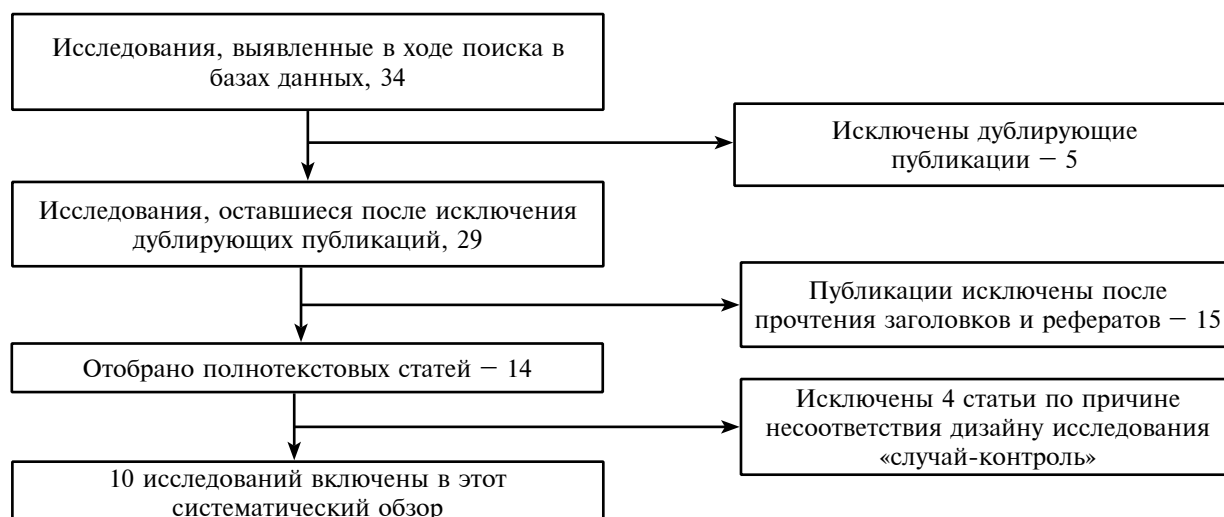


Рис. Схема поиска исследований.

в основном поиске литературы в PubMed и Web of Science. После рецензирования каждой публикации не менее двумя исследователями, были исключены пять дублирующих статей. Пятнадцать публикаций изъяты после прочтения ввиду несоответствия критериям включения. Далее удалены четыре статьи по причине не соответствия дизайну исследования «случай-контроль». Десять исследований с 1660 случаями ОП и 1618 контролями определены как подходящие для текущего систематического обзора.

В трех публикациях установлена ассоциация полиморфизма гена TNF- α с тяжелой формой ОП, а также развитием на его фоне синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и полиорганной недостаточности (MODS). Еще в одном сообщении установлена связь с риском развития нетяжелой формы острого небилиарного панкреатита (таблица).

A. Balog et al. [10] исследовали роль полиморфизмов гена TNF- α в патогенезе ОП. 77 пациентов европеоидной расы с ОП смешанной этиологии были сгруппированы в соответствии с тяжестью заболевания на основе критериев Ranson. Контрольную группу составили 71 здоровый донор крови. Не было значительной разницы в распределении генотипов TNF- α -308 между пациентами с ОП и здоровыми донорами. Тем не менее, когда пациенты были разделены в зависимости от тяжести заболевания, генотип TNF 1/2 чаще встречался у пациентов с тяжелым заболеванием по сравнению с пациентами, имеющими легкий панкреатит (19 из 48 против 5 из 29 пациентов, $p=0,046$; ОШ 3,145; 95% ДИ=1,022-9,678). Носительство высоко-секретирующего аллеля (TNF 2) достоверно отличалось между двумя группами ($p=0,018$; ОШ 3,340; 95% ДИ=1,192-9,355). Аналогично,

частота генотипа TNF 1/1 была значительно выше у пациентов с легким заболеванием по сравнению с пациентами с тяжелой формой ОП (24 из 29 пациентов против 27 из 48 пациентов; $p=0,024$; ОШ 3,733; 95% ДИ=1,218-11,44). Авторы приходят к выводу, что риск тяжелого ОП увеличивается у пациентов, несущих TNF2 аллель в промоторе -308 TNF- α и оценка генотипа может быть важным прогностическим инструментом в прогнозировании тяжести заболевания и течения ОП.

F. Bishehsari et al. [11] проспективно провели комплексную оценку вариантов промотора TNF- α для оценки чувствительности к ОП и риску прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности (MODS) у 211 пациентов европеоидной расы с острым панкреатитом. Контролем служили 401 здоровый доброволец. Генотипирование проводили методом секвенирования ДНК. Проанализированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) -1031 C/T (rs1799964), -863 A/C (rs1800630), -857 C/T (rs1799724), -308 A/G (rs1800629) и -238 A/G (rs361525). У 23 (11%) из 211 пациентов с острым панкреатитом развился синдром полиорганной недостаточности. Варианты промотора TNF- α не были связаны с восприимчивостью к ОП, но прогрессирование до MODS было связано с минорным аллелем -1031C (56,5% против 32,4% $p=0,022$; ОШ: 2,7; 95% ДИ: 1,12-6,51) и -863A (43,5% против 21,8%, $p=0,022$, ОШ: 2,76; 95% ДИ: 1,12-6,74). По мнению авторов, результаты проведенных исследований проясняют роль специфических генетических вариантов TNF- α в общем синдроме ОП и способствуют идентификации пациентов с повышенным риском развития SIRS, MODS, неблагоприятным исходом и позволяют определиться с тактикой лечения.

Таблица

Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли-альфа с острым панкреатитом

Автор, год, страна, этническая принадлежность	N-случай/ контроль	Аллели или генотип	P	ОШ (95% ДИ)	HWE*	Выводы
K. Sargen, 2000, UK (Caucasian) [14]	135/107	TNFA, b, c	-	-	+	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью с – нет связи с этиологией
J.J. Powell, 2001, UK (European) [15]	190/102	G>A	0,682	(0,47-1,58)	+	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью
D.L. Zhang, 2003, China (Asian) [16]	127/102	G>A TNF2 TNFB2	0,023	-	-	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью
A. Balog, 2004, Hungary (European) [10]	77/71	TNF2	0,018	3,340 (1,192-9,355)	+	Риск серьезного острого панкреатита увеличивается у пациентов, несущих TNF2 аллель в промоторе – 308 TNF-α
E. Tukiainen, 2008, Finland (European) [17]	397/300	G>A	0,97	-	+	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью в – нет связи с этиологией
G. Ozhan, 2010, Turkey (Caucasian) [18]	103/92	-308G>A -238G>A	0,145 0,175	1,63 (1,13-4,01) 0,86 (0,751,77)	+	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью
F. Bishehsari, 2012, USA (European) [11]	211/401	-1031C/T -863 A/C	0,022 0,022	2,70 (1,12-6,51) 2,76 (1,12-6,74)	+	Аллели – 1031C и -863A, повышающие экспрессию TNF, значительно повышают риск прогрессирования ОП до MODS
Y. Liu, 2014, China (Asian) [12]	190/201	TNFAIP3 rs5029924 CT+TT Trs59693083 AG+GG G	0,018 0,028 0,743 0,249 0,04	2,286 (1,143-4,569) 1,936 (1,067-3,512) 0,890 (0,442-1,790) 0,709 (0,395-1,274) 1,81 (1,02-3,23)	+	a – нет связи с панкреатитом б – у пациентов с острым панкреатитом, которые имели аллель rs5029924, чаще развивался SIRS
T.A. Самгина, 2014, Russia (European) [13]	190/217	-308G>A	0,04	1,81 (1,02-3,23)		обнаружена ассоциация полиморфизма -308G>A гена TNF с риском развития тяжелой формы острого небилиарного панкреатита
J.W. Park, 2018, Korea (Asian) [19]	40/25	1211T>C 1043C>A 1037C>T 488 G>A 418 G>A	0,998 0,998 0,628 0,650 0,715	1,500 (0,396-5,682) 1,050 (0,255-4,318) 0,361 (0,049-2,661) 2,527 (0,40-15,815) 1,7 (0,576-5,018)	+	a – нет связи с панкреатитом б – нет связи с тяжестью

Примечание: при проведении сравнения между группами использован критерий Kruskal-Wallis test.

Y. Liu et al. [12] включили в исследование 190 пациентов с острым панкреатитом (включая 47 пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и 201 здорового добровольца китайской популяции. Методом секвенирования ДНК изучали полиморфизм (rs59693083 и rs5029924) в промоторе TNFAIP3. По результатам исследования, ни один из этих SNP не был связан с восприимчивостью к ОП, однако у пациентов с ОП, которые имели полиморфизм rs5029924, была более высокая вероятность развития SIRS (22,3% против 12,9%; $p=0,028$, ОШ: 1,936; ДИ: 1,067-3,512). Частота полиморфизма генотипа rs59693083 не имела различий у пациентов ОП как имевших так и не имевших SIRS ($p>0,05$). Авторы пришли к выводу, что полиморфизм rs5029924 в промоторе TNFAIP3 может увеличить риск развития SIRS у пациентов с ОП, влияя на экспрессию белка A20.

Связь полиморфизма -308 G/A гена TNF с развитием и тяжестью течения ОП в русской популяции была изучена Т.А. Самгиной с соавт. [13]. Для генотипирования полиморфизмов с помощью молекулярно-генетического анализа использовались образцы ДНК 190 пациентов с острым панкреатитом и 217 здоровых неродственных индивидов. В результате исследования различий в частотах аллелей и генотипов между группами была обнаружена ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF с риском развития нетяжелой формы острого небилиарного панкреатита (ОШ: 1,81; 95% ДИ: 1,02-3,23, $p=0,04$).

В остальных шести публикациях K. Sargen et al. [14], J.J. Powell et al. [15], D.L. Zhang et al. [16], E. Tukiainen et al. [17], G. Ozhan et al. [18], J.W. Park et al. [19] связь полиморфизма -308G>A гена TNF с риском развития и характером течения острого панкреатита не подтвердилась, что может свидетельствовать о межпопуляционных различиях генетической предрасположенности к болезни.

Обсуждение

В последние годы интенсивно изучается связь между полиморфизмом гена TNF- α -308A/G и риском развития ОП, но результаты неубедительны, и размеры выборки в каждой из опубликованных работ сравнительно невелики. A.C. de Beaux et al. [20] и C.C. Chen [21] считают, что повышенные сывороточные уровни TNF- α , наряду с другими цитокинами, у пациентов с ОП демонстрируют важную роль этого основного раннего цитокина, который опосредует системный воспалительный ответ. Секретция TNF- α регулируется на уровне транскрипции, что делает однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторной области этого

медиатора воспаления вероятным кандидатом в факторы риска развития SIRS и MODS.

В связи с этим представляет интерес рассмотрение опубликованных по данному вопросу метаанализов Y. Sun, H. Qi [22], Y. W. Yin et al. [23], Z. Yang et al. [24], объединяющих ряд отдельных однородных оригинальных публикаций с целью их критического анализа и оценки связи между полиморфизмом гена TNF- α -308GA и ОП.

В метаанализ Y. Sun, H. Qi [22], изучавший связь между полиморфизмом -308 GA гена TNF- α и острым и хроническим панкреатитом, вошли 10 оригинальных исследований. Из них в 5 исследованиях «случай-контроль» изучались 998 случаев острого панкреатита и 698 контролей. Полученные авторами объединенные результаты не показали никакой связи между полиморфизмом -308 GA гена TNF- α и ОП (для G/G: ОШ=1,00, 95% ДИ=0,80-1,24; для G/A: ОШ=1,04, 95% ДИ=0,83-1,31; для A/A: ОШ=0,80, 95% ДИ=0,48-1,35). Не обнаружено статистической связи с легким и тяжелым течением ОП, а также получены одинаковые результаты среди популяций азиатов (2 исследования) и caucasian (3 исследования). Ученые отмечают некоторые ограничения выполненного метаанализа и включенных в него исследований: отсутствие контроля источников предвзятости, не оценивались этиологические факторы.

Метаанализ Y.W. Yin et al. [23] включал шесть исследований «случай-контроль» и объединял 1006 случаев ОП и 782 контроля. В целом значимой статистической связи между полиморфизмом гена TNF- α -308GA и ОП не обнаружено (для A/A + A/G по сравнению с G/G: ОШ=1,03, 95% ДИ=0,83-1,28, $p=0,79$; для A/G по сравнению с A/G + G/G: ОШ=0,97, 95% ДИ=0,65-1,45, $p=0,87$; для A/A по сравнению с G/G: ОШ=1,23, 95% ДИ=0,79-1,91, $p=0,37$; для аллели A по сравнению с аллелью G: ОШ=0,99, 95% ДИ=0,83-1,18, $p=0,90$). Аналогичные результаты были получены при анализе исследуемых по этнической принадлежности (европейцы — 4 исследования, азиаты — 1, caucasian — 1) и тяжести течения заболевания. Коллеги заключают, что полиморфизм гена TNF- α -308GA не связан с риском развития ОП и не служит инструментом для прогнозирования восприимчивости и тяжести ОП.

Метаанализ Z. Yang et al. [24], включавший в общей сложности 11 исследований ассоциации полиморфизма -308GA и -238 GA гена TNF- α с панкреатитом, наряду с хроническим панкреатитом, включал 5 исследований «случай-контроль», в которых объединены 974 случая ОП и 688 контролей. Этническая принадлежность исследуемого населения в работах: европейцы —

3, азиаты — 1, caucasian — 1. Анализ не показал значимой ассоциации полиморфизма -308GA и -238 GA гена TNF- α восприимчивостью к ОП, связи с тяжестью течения и риском заболевания, ОШ 1,04 (95% ДИ 0,83-1,30).

В этой связи нами проведен систематический обзор опубликованных исследований случай-контроль, чтобы получить более точные сведения о связи между полиморфизмом гена TNF- α -308A/G и риском развития ОП. Учитывая, что этнические различия могут быть связаны с распределением генотипов, мы сделали анализ с учетом этнической принадлежности изучаемого населения.

С одной стороны, как говорилось ранее, работы K. Sargen et al. [14], J. J. Powell et al. [15], D. L. Zhang et al. [16], E. Tukiainen et al. [17], G. Ozhan et al. [18], J. W. Parketal [19] не подтвердили связь полиморфизма -308G>A гена TNF- α ни с возникновением, ни с тяжестью течения ОП. Этническая принадлежность исследуемых: азиатская (2), европеоидная (2), caucasian (2).

G.Jr. Farkas et al. [25], объясняют подобные отрицательные результаты исследований тем, что панкреатит является многофакторным заболеванием и высокие уровни TNF- α являются важным, но не абсолютным фактором в патогенезе заболевания. G. Malleo et al. [26], J. Powell et al. [15] считают, что в сложных биологических системах помимо эффекта полиморфизма одного гена на секрецию цитокинов могут влиять другие факторы, такие как генетические и эпигенетические детерминанты или этот эффект может быть сведен к минимуму действием факторов окружающей среды.

С другой стороны, в трех исследованиях A. Balog et al. [10], F. Bishehsari et al. [11], Y. Liu et al. [12] установлена ассоциация функционально значимого полиморфизма -308G>A в промоторе гена TNF с тяжелой формой ОП, возникновением SIRS, а также развитием на их фоне MODS. Этническая принадлежность исследуемых: азиатская (1), европеоидная (2). Еще в одном исследовании русской популяции [13] обнаружена ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF с риском развития нетяжелой формы острого небилиарного панкреатита.

Следует признать, что в нашем обзоре присутствуют определенная неоднородность и систематические ошибки рассматриваемых публикаций. Во-первых, несмотря на то, что ОП является сложным многофакторным заболеванием, многие исследования включенные в этот обзор, не рассматривали большинство важных экологических факторов. Во-вторых, в основном анализу подвергались лишь полнотек-

стовые статьи, опубликованные на английском языке, и не учтены работы, опубликованные на других языках. Только два исследования сообщили об исследованиях в популяции caucasian.

Заключение

Таким образом, представленные генетические исследования промотора TNF- α при остром панкреатите дали неоднозначные результаты. Необходимы дальнейшие более широкие исследования с большими размерами выборки, в популяциях разной этнической принадлежности и с учетом различных этиологических факторов для получения более убедительных доказательств.

Работа является начальным этапом для проведения более глубокого исследования и проведения метаанализа.

Финансирование

Грант Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста.

Благодарности

Авторы выражают признательность руководству Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова за содействие в проведении настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012 Jul;41(5):696-702. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823db941
2. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7;20(37):13412-23. Published online 2014 Oct 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13412
3. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):401-10. doi: 10.1007/s005340200049
4. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute

- pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1
5. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Spring;45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
6. Chen Y, Xie CL, Hu R, Shen CY, Zeng M, Wu CQ, Chen TW, Chen C, Tang MY., Xue HD, Jin ZY, Zhang XM. Genetic Polymorphisms: A Novel Perspective on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5135172. doi: 10.1155/2017/5135172
7. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1710-117. doi: 10.1136/gut.2003.015511
8. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008 Feb;22(2):338-42. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535
10. Balog A, Gyulai Z, Boros LG, Farkas G, Takács T, Lonovics J, Mándi Y. Polymorphism of the TNF-alpha, HSP70-2, and CD14 genes increases susceptibility to severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Mar;30(2):e46-50. doi: 10.1097/01.mpa.0000153329.92686.ac
11. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, LaRusch J, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2012 Mar-Apr;12(2):113-18. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.014
12. Liu Y, Dan G, Wu L, Chen G, Wu A, Zeng P, Xu W. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e103104. doi: 10.1371/journal.pone.0103104. eCollection 2014.
13. Самгина ТА, Бушуева ОЮ, Иванов ВП, Солодилова МА, Назаренко ПМ, Полоников АВ. Связь промоторного полиморфизма -308G>A гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей Курской области. *Эксперим и Клин Гастроэнтерология*. 2014;(9):17-20. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677286>
14. Sargen K, Demaine AG, Kingsnorth AN. Cytokine gene polymorphisms in acute pancreatitis. *JOP*. 2000 Jul;1(2):24-35. doi: 10.6092/1590-8577/423
15. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001 May;129(5):633-40. doi: 10.1067/msy.2001.113375
16. Zhang DL, Li JS, Jiang ZW, Yu BJ, Tang XM, Zheng HM. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Apr;9(4):824-28. doi: 10.3748/wjg.v9.i4.824
17. Tukiainen E, Kylänpää ML, Puolakkainen P, Kempainen E, Halonen K, Orpana A, Methuen T, Salaspuro M, Haapiainen R, Repo H. Polymorphisms of the TNF, CD14, and HSPA1B genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Jul;37(1):56-61. doi: 10.1097/MPA.0b013e31815d9bad
18. Özhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:482950. doi: 10.1155/2010/482950
19. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133
20. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):349-53. doi: 10.1002/bjs.1800830317
21. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):213-18. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00709.x
22. Sun Y, Qi H. Relationship between the 308GA polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene and acute or chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Asian Biomed*. 2012 Feb;6(1):1-7. doi: 10.5372/1905-7415.0601.120
23. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, Liu HG, Wang Q, Zeng YH, Xu RJ, Hou ZZ, Zhang SJ. Association between tumor necrosis factor-alpha gene -308A/G polymorphism and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2012 Nov;178(1):409-14. doi: 10.1016/j.jss.2012.02.001
24. Yang Z, Qi X, Wu Q, Li A, Xu P, Fan D. Lack of association between TNF-alpha gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis. *Gene*. 2012 Jul 25;503(2):229-34. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.057
25. Farkas G Jr, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G, Mándi Y. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw*. 2007 Mar;18(1):31-37. doi: 10.1684/ecr.2007.0084
26. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1

REFERENCES

- Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012 Jul;41(5):696-702. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823db941
- Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7;20(37):13412-23. Published online 2014 Oct 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13412
- Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):401-10. doi: 10.1007/s005340200049
- Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1

5. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Spring;45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
6. Chen Y, Xie CL, Hu R, Shen CY, Zeng M, Wu CQ, Chen TW, Chen C, Tang MY., Xue HD, Jin ZY, Zhang XM. Genetic Polymorphisms: A Novel Perspective on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5135172. doi: 10.1155/2017/5135172
7. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1710-7. doi: 10.1136/gut.2003.015511
8. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008 Feb;22(2):338-42. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535
10. Balog A, Gyulai Z, Boros LG, Farkas G, Takács T, Lonovics J, Mándi Y. Polymorphism of the TNF-alpha, HSP70-2, and CD14 genes increases susceptibility to severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Mar;30(2):e46-50. doi: 10.1097/01.mpa.0000153329.92686.ac
11. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, LaRusch J, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2012 Mar-Apr;12(2):113-18. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.014
12. Liu Y, Dan G, Wu L, Chen G, Wu A, Zeng P, Xu W. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e103104. doi: 10.1371/journal.pone.0103104. eCollection 2014.
13. Samgina TA, Bushueva OYu, Ivanov VP, Solodilova MA, Nazarenko PM, Polonikov AV. The association study of the promoter polymorphism -308g>a of tumor necrosis factor gene with the development and severity of acute pancreatitis in Russian population of Kursk region. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2014;109 (9):17-20. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677286> (In Russ.)
14. Sargen K, Demaine AG, Kingsnorth AN. Cytokine gene polymorphisms in acute pancreatitis. *JOP*. 2000 Jul;1(2):24-35. doi: 10.6092/1590-8577/423
15. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001 May;129(5):633-40. doi: 10.1067/msy.2001.113375
16. Zhang DL, Li JS, Jiang ZW, Yu BJ, Tang XM, Zheng HM. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Apr;9(4):824-28. doi: 10.3748/wjg.v9.i4.824
17. Tukiainen E, Kylänpää ML, Puolakkainen P, Kemppainen E, Halonen K, Orpana A, Methuen T, Salaspuro M, Haapiainen R, Repo H. Polymorphisms of the TNF, CD14, and HSPA1B genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Jul;37(1):56-61. doi: 10.1097/MPA.0b013e31815d9bad
18. Özhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:482950. doi: 10.1155/2010/482950
19. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133
20. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):349-53. doi: 10.1002/bjs.1800830317
21. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):213-18. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00709.x
22. Sun Y, Qi H. Relationship between the 308GA polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene and acute or chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Asian Biomed*. 2012 Feb;6(1):1-7. doi: 10.5372/1905-7415.0601.120
23. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, Liu HG, Wang Q, Zeng YH, Xu RJ, Hou ZZ, Zhang SJ. Association between tumor necrosis factor-alpha gene -308A/G polymorphism and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2012 Nov;178(1):409-14. doi: 10.1016/j.jss.2012.02.001
24. Yang Z, Qi X, Wu Q, Li A, Xu P, Fan D. Lack of association between TNF-α gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis. *Gene*. 2012 Jul 25;503(2):229-34. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.057
25. Farkas G Jr, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G, Mándi Y. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw*. 2007 Mar;18(1):31-37. doi: 10.1684/ecn.2007.0084
26. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1

Адрес для корреспонденции

030019, Республика Казахстан,
г. Актобе, ул. Маресьева, 68,
Западно-Казахстанский медицинский
университет имени Марата Оспанова,
кафедра хирургических болезней №1,
тел.: +7 7132 544297,
e-mail: timurjarkenov@gmail.com,
Джаркенов Тимур Агатаевич

Address for correspondence

030019, Republic of Kazakhstan,
Aktobe, Maresyev str., 68,
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,
Surgical Diseases Chair No 1,
tel. +7 7132 544297,
e-mail: timurjarkenov@gmail.com,
Timur A. Jarkenov

Сведения об авторах

Джаркенов Тимур Агатаевич, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-4579-6412>

Скипенко Олег Григорьевич, д.м.н., профессор, член Правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, г. Москва, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-4192-9620>

Жумабаев Марат Нигматович, к.м.н., доцент, руководитель кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0002-5092-6034>

Заирова Сауле Тимуровна, к.м.н., Военный институт Сил Воздушной обороны имени дважды Героя Советского Союза Т.Я. Бегельдинова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0003-3734-6884>

Акатаев Нагашыбай Акатаевич, к.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-8964-5152>

Есенбаев Даулет Балтабаевич, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-9777-0594>

Мукушев Манас Максатович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-1422-7524>

<https://orcid.org/0000-0003-1811-3276>

Нурманов Кайрат Жумагамбетович, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-1422-7524>

Балшамбаев Мадие Есенжолович, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-0206-1769>

Информация о статье

Поступила 25 октября 2019 г.

Принята в печать 1 июня 2020 г.

Доступна на сайте 7 июля 2020 г.

Information about the authors

Jarkenov Timur A., MD, Professor of the Surgical Diseases Department No 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-4579-6412>

Skipenko Oleg G., MD, Professor, Member of Board of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4192-9620>

Zhumabaev Marat N., PhD, Associate Professor, Head of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0002-5092-6034>

Zairova Saule T., PhD, Military Institute of Air Defense Named after T.J. Begeldinov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-3734-6884>

Akataev Nagashybai A., PhD, Professor of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0001-8964-5152>

Yessenbaev Daulet B., Assistant of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0594>

Mukushev Manas M., PhD, Associate Professor of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-1811-3276>

Nurmanov Kairat Zh., Assistant of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University), Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-1422-7524>

Balshambayev Madi E., Assistant of the Surgical Diseases Department No1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0002-0206-1769>

Article history

Arrived: 25 October 2019

Accepted for publication: 1 June 2020

Available online: 7 July 2020